

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ



دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی – درمانی قزوین

پایان نامه :

جهت دریافت دکترای تخصصی در رشته قلب و عروق

موضوع :

مقایسه پارامترهای الکتروکاردیوگرافی شامل QT Interval، Corrected QT Interval، QT Dispersion و Corrected QT Dispersion در بیماران مبتلا به Coronary Slow Flow Phenomenon و بیماران با آنژیوگرافی نرمال

استاد راهنما:

جناب آقای دکتر حمیدرضا جوادی

اساتید مشاور:

سرکار خانم دکتر سیما سیاح

سرکار خانم دکتر زهره یزدی

نگارش:

دکتر فخرالدین صابونی ها

شماره پایان نامه: ۳۸۸

سال تحصیلی: ۹۵-۱۳۹۴

**با تشکر از راهنمایی ها و محبت های اساتید گرانقدرم، جناب آقای دکتر
حمیدرضا جوادی، سرکار خانم دکتر سیما سیاح و سرکار خانم دکتر زهره یزدی
که در تمامی این مدت نظراتشان را دلسوزانه در اختیار من گذاشتند**

**و تقدیم به همه عزیزانم به ویژه همسر عزیزم خانم دکتر بتول دادخواه که
صبورانه در طی این مسیر مشوق من بودند.**

فهرست مطالب

صفحه	عنوان
۶	فصل اول: مقدمه و بررسی متون
۷	• مقدمه و بیان اهمیت مسأله
۱۰	• اهداف، سوالات و فرضیات
۱۳	• بررسی متون
۲۹	• مطالعات مشابه
۳۵	فصل دوم: بیماران و روشها
۳۶	• نوع مطالعه
۳۶	• محیط پژوهش
۳۶	• جامعه و نمونه پژوهش
۳۶	• معیارهای خروج از مطالعه
۳۷	• روش نمونه گیری و حجم نمونه
۳۸	• روش گردآوری اطلاعات و مشخصات ابزار گردآوری اطلاعات
۳۸	• نحوه انجام کار
۴۱	• روش تجزیه و تحلیل اطلاعات
۴۱	• ملاحظات اخلاقی
۴۲	فصل سوم: نتایج
۵۴	فصل چهارم: بحث و نتیجه گیری
۵۵	• بحث
۵۹	• نتیجه گیری
۵۹	• پیشنهادات

چکیده فارسی

هدف: در این مطالعه به مقایسه پارامترهای الکتروکاردیوگرافی شامل QT Interval، Corrected QT Interval، QT Dispersion و Corrected QT Dispersion در بیماران مبتلا به Coronary Slow Flow Phenomenon و بیماران با آنژیوگرافی نرمال پرداختیم.

روش مطالعه: در این مطالعه مقطعی تحلیلی، ۱۰۰ بیمار مراجعه کننده به بیمارستان آموزشی درمانی بوعلی سینا وارد مطالعه شدند که ۵۰ نفر بر اساس آنژیوگرافی مبتلا به Coronary Slow Flow Phenomenon بودند و ۵۰ نفر آنژیوگرافی نرمال داشتند و سپس بر اساس الکتروکاردیوگرافی، اندکسهای مختلف شامل QT Interval، Corrected QT Interval، QT Dispersion و Corrected QT Dispersion بین دو گروه مذکور مقایسه گردید.

یافته ها: در این مطالعه کلیه فاکتورهای مخدوش کننده مورد بررسی در دو گروه همسان بودند ($P > 0.05$). میانگین QT Interval در دو گروه تفاوتی نداشت ($P > 0.05$)؛ اما میانگین QT Interval تصحیح شده ($P=0.005$) و QT Dispersion ($P=0.0001$) و QT Dispersion تصحیح شده ($P=0.0001$) بین دو گروه اختلاف آماری معناداری داشتند و کلیه آنها در گروه Slow Flow طولانی تر بودند.

نتیجه گیری: در مجموع بر اساس نتایج به دست آمده چنین استنباط می شود که بیماران مبتلا به Coronary Slow Flow Phenomenon در قیاس با بیماران با آنژیوگرافی نرمال دارای میزان QT Interval و QT Dispersion طولانی تری هستند.

واژگان کلیدی: Coronary Slow Flow Phenomenon، آنژیوگرافی، الکتروکاردیوگرافی

فصل اول

مقدمه و بررسی متون

مقدمه و بیان اهمیت مسأله

پدیده Coronary Slow Flow (CSFP) نخستین بار توسط Tambe و همکاران در سال ۱۹۷۲ توصیف گردید و از آن زمان به عنوان یک سندرم مجزای بالینی شناخته شده است (۱). این پدیده به صورت تأخیر در پیشروی ماده رادیوکنتراست در عروق اپیکاردیال بدون وجود شواهد انسداد عروق مذکور تعریف شد. البته بعدها به خاطر ماهیت کیفی این تعریف، از معیار کمی Corrected TIMI Frame Count (CTFC) که توسط Gibson و همکاران در سال ۱۹۹۶ پیشنهاد شد، استفاده گردید (۲). این معیار عبارت است از تعداد Frame های آنژیوگرافی (Cine Frame) مورد نیاز برای رسیدن ماده رادیوکنتراست به Landmark های تعریف شده دیستال هر رگ خاص. بنابراین در حال حاضر CSFP به صورت CTFC بیشتر از دو انحراف معیار نسبت به محدوده نرمال هر رگ خاص تعریف می شود (۱ و ۲).

بر اساس مطالعات مختلف، انسیدانس CSFP بین ۱ تا ۷ درصد در بیمارانی که تحت آنژیوگرافی عروق کرونر قرار می گیرند، متغیر است (۳ و ۴) و ۴۰ درصد زیرگروه بیماران با آنژیوگرافی نرمال (۵) و ۱۶ درصد از بیماران مبتلا به سندرم X (۶) را شامل می شود. این سندرم در مردان جوان سیگاری شیوع بالاتری دارد (۳).

تظاهرات این سندرم بسیار متفاوت بوده و طیفی شامل Stable Angina، Unstable

Angina، Non-ST elevation Myocardial Infarction، ST Elevation

Sudden Cardiac Death و Ventricular Tachycardia، Myocardial Infarction

(SCD) می باشد (۳). در این بیماران Chest Pain اغلب ماهیتی Mix داشته و در بسیاری

از موارد قابل افتراق از Unstable Angina نمی باشد (۷). ۸۰ درصد از این بیماران در

طی دوره زندگی خود، موارد مکرر Chest Pain را تجربه می نمایند و ۲۰ درصد از آنها

نیاز به بستری مجدد و حتی گاهی اوقات آنژیوگرافی مجدد خواهند داشت (۳).

بر طبق نتایج به دست آمده از مطالعه TIMI III، انسیدانس CSFP در میان بیمارانی

که با Unstable Angina مراجعه نمودند؛ ولی آنژیوگرافی نرمال داشتند، ۴ درصد بود (۸).

اطلاعات جمع آوری شده نشان می دهد که بیماران مبتلا به صورت قابل توجهی، تغییرات

غیراختصاصی موج T و قطعه ST را در حین استراحت نشان می دهند. همچنین در مطالعات

دیگر، اپیزودهای Non-Sustained Ventricular Tachycardia (۳) و افزایش QT

Dispersion (۷) گزارش شده است. در حین اپیزودهای Chest Pain، تغییرات EKG

مطرح کننده ایسکمی، در تقریباً ۳۰ درصد از بیماران یافت شده است. دو مطالعه به طور

خاص Myocardial Spect Scintigraphy را در این بیماران بررسی کردند. در مطالعه

Ciavolella و همکاران در سال ۱۹۹۴، سینتی گرافی با Tc99 در ۸۱ درصد از بیماران،

Regional Wall Motion Abnormality را نشان می داد و ۸۶ درصد از بیماران نقایص

پرفیوژن را نشان دادند. ۷۰ درصد از این Defect ها در منطقه ای ایجاد شد که توسط رگ

مبتلا به Slow Flow خونرسانی می شد و این نقایص پرفیوژن Reversible بودند (۶).

بر اساس نتایج برخی مطالعات، QT Dispersion در بیماران مبتلا به CSFP می تواند به علت ایسکمی میوکارد در سطح میکروواسکولار و همچنین افزایش تون سمپاتیک، افزایش داشته باشد. در صورت اثبات این فرضیه، یکی از مکانیسم های محتمل در افزایش آریتمی های بطنی و SCD در این بیماران به افزایش QT Dispersion نسبت داده خواهد شد. بنابراین با اندازه گیری این پارامتر در این بیماران می توان به عنوان یک فاکتور پروگنوستیک مستقل آریتمی های تهدید کننده حیات بهره برد. از طرف دیگر تاکنون هیچ تست تشخیصی غیرتهاجمی برای فالوآپ این بیماران معرفی نشده است و می توان از کاهش یا نرمال شدن QT Dispersion به عنوان یک معیار کمی و عینی (Objective) در ارزیابی پاسخ به درمان دارویی در مطالعات آتی استفاده نمود.

اهداف، سوالات و فرضیات:

اهداف اصلی طرح:

مقایسه پارامترهای الکتروکاردیوگرافی شامل QT Interval، Corrected QT

Interval، QT Dispersion و Corrected QT Dispersion در بیماران مبتلا به

Coronary Slow Flow Phenomenon و بیماران با آنژیوگرافی نرمال

اهداف فرعی طرح:

۱- تعیین QT Interval، Corrected QT Interval در بیماران دچار CSFP

۲- تعیین QT Interval، Corrected QT Interval در بیماران با آنژیوگرافی نرمال

۳- تعیین QT Dispersion، Corrected QT Dispersion در بیماران دچار CSFP

۴- تعیین QT Dispersion، Corrected QT Dispersion در بیماران با آنژیوگرافی

نرمال

۵- مقایسه QT Interval، Corrected QT Interval در بیماران دچار CSFP و

بیماران با آنژیوگرافی نرمال

۶- مقایسه QT Dispersion، Corrected QT Dispersion در بیماران دچار CSFP

و بیماران با آنژیوگرافی نرمال

هدف کاربردی طرح:

بر اساس نتایج حاصل از این طرح می توان از QT Dispersion به عنوان یک معیار نشانگر ایسکمی و همچنین یک فاکتور مستقل پیشگویی کننده آریتمی های تهدید کننده حیات استفاده نمود. از سوی دیگر می توان از کاهش یا نرمال شدن QT Dispersion به عنوان یک معیار کمی و عینی (Objective) در ارزیابی پاسخ به درمان دارویی در مطالعات آتی استفاده نمود.

فرضیات و سوالات:

۱- میانگین QT Interval، Corrected QT Interval در بیماران دچار CSFP چقدر است؟

۲- میانگین QT Interval، Corrected QT Interval در بیماران با آنژیوگرافی نرمال چقدر است؟

۳- میانگین QT Dispersion، Corrected QT Dispersion در بیماران دچار CSFP چقدر است؟

۴- میانگین QT Dispersion، Corrected QT Dispersion در بیماران با آنژیوگرافی نرمال چقدر است؟

۵- آیا میانگین QT Interval، Corrected QT Interval در بیماران دچار CSFP با

بیماران با آنژیوگرافی نرمال متفاوت است؟

۶- آیا میانگین QT Dispersion، Corrected QT Dispersion در بیماران دچار

CSFP با بیماران با آنژیوگرافی نرمال متفاوت است؟

بررسی متون

تعریف و چشم انداز تاریخی CSFP

CSFP به عنوان یک بیماری میکروواسکولار کرونری تعریف شده که با عبور تأخیری ماده

رادیوکنتراست آنژیوگرافی، در غیاب بیماری انسدادی عروق کرونر اپیکاردی، مشخص

می شود.

این اختلال در ۱-۷٪ بیماران که به صورت راندوم تحت آنژیوگرافی قرار می گیرند، (۳)،

۶۰٪ زیرگروه بیماران با عروق نرمال در آنژیوگرافی (۵) و در ۱۶٪ افرادی که معیار

سندرم X را دارند، دیده می شود. در افرادی که تحت آنژیوگرافی اورژانس برای unstable

angina قرار می گیرند، ۴٪ آنها مبتلا به CSFP میباشند. (۳۰٪ بیماران unstable

angina بدون بیماری انسدادی عروق اپیکاردیال را شامل می شوند). (۸)

این اختلال با پدیده no reflow (علی رغم ظاهر آنژیوگرافیک مشابه) که غالباً در شرایط

آنژیوپلاستی اورژانس به دنبال انسداد طول کشیده ترومبوتیک یک رگ اپیکاردیال، مشاهده

می شود، متفاوت است.

این پدیده با نام های متفاوتی مانند slow coronary flow، slow flow velocity، slow

coronary runoff، slow dye progression نامیده می شود و نخستین بار توسط

Tamble در سال ۱۹۷۲، توصیف گردید.

افزایش اختصاصیت تعریف CSFP به منظور تشخیص صحیح بیمارانی که واقعاً مبتلا به سرعت کاهش یافته جریان خون هستند، نیازمند تعیین یک آستانه، در زیر مقادیر نرمال مورد قبول، می باشد.

براساس اطلاعات محدود، یک ارتباط معکوس بین سرعت جریان خون و علائم درد قفسه سینه وجود دارد. در نهایت بیمارانی که با آستانه های سرعت پایین تری، تعریف میشوند ممکن است کاملاً با آنهایی که با cut off های بالاتر انتخاب میشوند، متفاوت باشند.

یافته های بالینی

دموگرافی و علائم

Tambe و همکاران برای نخستین بار در سال ۱۹۷۲ در حین گزارش یافته های بالینی و همودینامیک شش بیمار، CSFP را توصیف کردند. اکثر بیماران در قفسه سینه داشتند که با آنژین پایدار یا ناپایدار منطبق بود ولی سابقه ای از دیگر بیماری های قلبی یا عوامل خطر قلبی عروقی نداشتند.

متعاقباً به دنبال انتشار مطالعات بعدی ارتباط ثابتی بین این پدیده و یک گروه دموگرافیک خاص نشان داده شد. در بیماران با CSFP مشخصات زیر دیده شد:

- برتری مردان میانسال: در بزرگترین مطالعه، ۷۹٪ جمعیت مورد مطالعه مردان با میانگین سنی ۵۲ سال بودند. در کارآزمایی های دیگر نسبت مردان از ۴۷٪ تا ۸۸٪ با میانگین سنی ۴۸ تا ۵۷ سال، متغیر بود.

- اغلب بیماران الگوی آنژین mix، را داشتند و در بسیاری موارد افتراق علایم آنها از آنژین ناپایدار ممکن نبود (۹۴-۳۰٪). فقط درصد کوچکی از آنها، در علایم آنژین پایدار را نشان دادند.
- درد قفسه سینه علیرغم درمان دارویی در اکثر بیماران، ادامه داشت که مکرراً تحت بررسی های تهاجمی یا غیرتهاجمی قرار می گرفتند. (۳)
- فقط یک مطالعه بزرگ مورد شاهدهی منتشر شده که گروه CSFP را با بیماران بدون انسداد عروق کرونر ولی جریان نرمال خون مقایسه کرده است (۳). نتایج با یافته های فوق الذکر تطابق داشتند ولی یافته های جدیدی به دست آمد:
- بیماران CSFP جوانتر بودند، احتمال مذکر بون آنها بیشتر بود و اغلب ریسک فاکتورهای متعدد کرونری را داشته و سیگاری فعال بودند.
- به طور تیپیک بیماران CSFP با احتمال بیشتری با تابلوی آنژین در حالت استراحت یا mix و ECG غیرطبیعی که منجر به بستری اورژانس و آنژیوگرافی سریع می شد، مراجعه می کردند. این یافته ها با مطالعه TIMI سازگار است که CSFP را در درصد زیادی از بیماران با بیماری غیر انسدادی کرونر که با آنژین پایدار مراجعه می کنند، نشان داد.

گروه کنترل در مقابل معمولاً با درد قفسه سینه فعالیتی مزمن ، یک تست استرس مثبت مراجعه می کردند، به صوت الکتیو تحت آنژیوگرافی قرار گرفتند و نیمی از آنها معیارهای سندرم x را داشتند.

بررسی های غیرتهاجمی

ECG و یافته های Exercise stress

بر اساس اطلاعات موجود، افراد مبتلا به CSFP به طور قابل توجهی تغییرات غیراختصاصی ST-T در نوار قلب حالت استراحت دارند. (۴۹٪ در مقابل ۲۱٪ افراد نرمال)

مطالعات دیگر ،طیف وسیعی از تغییرات ECG در حالت استراحت ، شامل اپی زوهای non sustained VT و افزایش QT dispersion را که نشانه ایسکمی خفیف است، گزارش کردند.

در حین اپیزوهای خود به خود درد قفسه سینه ، تغییرات ECG منطبق با ایسکمی در تقریباً ۳۰ بیمار CSFP مشاهده شدو در همه آنها یی که متعاقباً شواهد انفارکتوس را داشتند،وجود داشت.

در مورد تغییرات قابل القاء در ECG یا تست های Exercise ،گزارشات بسیار متغیر هستند(۳).

از عدم تغییرات واضح تا هر گونه یافته های ECG در یک مطالعه بزرگتر ، نیمی از بیماران CSFP که تحت تست ورزش قرار می گرفتند، یافته های مثبت برای ایسکمی داشتند (۷)

در یک مطالعه که توسط Beltrame و همکاران (۳) انجام شد، گروه CSFP در مقایسه با گروه کنترل ،احتمال کمتری برای تغییرات ایجاد شده در ECG ، درحین فعالیت، داشتند.

SPECT scintigraphy

دو مطالعه به طور خاص، Myocardial SPECT را در بیماران CSFP بررسی کرده اند. Ciavolella و همکاران (۶) و نتری کولوگرافی رادیونوکلید فعالیتی و مطالعه پرفیوژن را در ۲۱ بیمار CSFP انجام دادند. مطالعات با ^{99m}Tc -sestamibi ، Regional wall motion abnormality را در ۸۱٪ بیماران و نقایص پرفیوژن را در ۸۶٪ بیماران نشان داد. ۷۶٪ از بیماران هم هر دو پارامتر را داشتند. ۷۰٪ این نقایص پرفیوژن در مناطقی که توسط رگ درگیر در CSFP، خونرسانی می شد ، دیده شد.

Cesar و همکاران (۳۱)، ۱۷ بیمار CSFP را مورد مطالعه قرار دادند و نقایص تالیوم در ۷۶٪ این بیماران دیده شد که بین نقایص پرفیوژن و territory رگ مبتلا به slow flow، ۹۲٪ تطابق وجود داشت.

مطالعات دیگر که بر روی پرفیوژن انجام شده تغییرات برگشت پذیر را در بیماران گزارش کردند.

اکوکاردیوگرافی

اغلب مطالعات یافته های نرمال را گزارش کردند. Beltrame و همکاران در یک گروه ۶۴ نفری از بیماران CSFP، هیچ شواهدی از درگیری LV را در بیش از ۹۰٪ بیماران، مشاهده نکردند.

تعداد کمی از بیماران، شواهد هیپرتروفی بطن چپ، کاردیومیوپاتی اتساعی، اختلال دیاستولی پرشدن بطن چپ و regional wall motion abnormality در حالت استراحت را که با انفارکتوس قبلی، مطابقت داشت (علی رغم عروق کرونر نرمال)، نشان داد. استرس اکوکاردیوگرافی در این گروه از بیماران انجام نشده است.

بیومارکرهاي انفارکتوس

اطلاعات کمی در خصوص آزادسازی بیومارکرهاي میوکاردی در CSFP وجود دارد. Beltrame و همکاران، افزایش کراتین کیناز منطبق با انفارکتوس را در ۶٪ بیماران CSFP در مقایسه با عدم افزایش آن در گروه کنترل، گزارش کردند. در مطالعات مشاهده ای، میزان انفارکتوس بین ۸ تا ۹٪ گزارش شده است (۳).

آنژیوگرافی کرونر

آیا CSFP، فقط یک آرتیفکت تصویربرداری است؟

محققین اولیه به طور سیستماتیک، احتمال ایجاد آرتیفکت در اثر تزریق کنتراست را به عنوان یک علت احتمالی این پدیده، رد کردند. هیچ تغییر واضحی در این پدیده علی رغم تغییر اپراتور، کاتتر و میزان، سرعت و زمان تزریق کنتراست دیده نشد. (۱). اختلال در فشار پرفیوژن در حین رؤیت این پدیده کاملاً رد شد. تحقیقات بعدی بر روی افراد سالم، نشان داد که پیشرفت کنتراست در عروق کرونر، مستقل از سایز کاتتر، سرعت تزریق و مقدار آن است و در صورت تزریق کنتراست در زمان سیستول، در مقایسه با دیاستول، کمتر از ۵٪ به زمان عبور آن افزوده می شود (۳۲).

در اغلب مطالعات (۳)، LAD و LCX، به ترتیب شایع ترین و کمترین درگیری را داشتن، علی رغم منشأ مشترک آنها از Left main. این امر شواهد بیشتری علیه اینکه CSFP یک آرتیفکت تصویربرداری است، فراهم می کند.

قویترین شواهد بر علیه اینکه CSFP یک آرتیفکت یا ناهنجاری همودینامیک است، توسط یک مطالعه آنژیوگرافی کنترل شده، توسط Beltrame و همکاران، ارائه شد. با استفاده از یک تکنیک استاندارد که با یک اپراتور مشابه انجام شد، تفاوتی در عملکرد بطن چپ، قطر عروق بزرگ، ضربان قلب یا فشارخون بین CSFP و گروه کنترل، دیده نشد (۴).

یافته های آنژیوگرافی و تداوم آنها

بسته به تعریف، بین ۶۰-۱۰۰ درصد عروق کرونر در یک بیمار، CSFP را نشان می دهند (۴). اکثر مطالعات اکتازی کرونر را حذف کرده اند، زیرا نشان داده شد که می تواند

منجر به کاهش سرعت خون در حضور جریان نرمال کرونر ، شود(۳۳).حتی اگر همه ی عروق slow flow، در نظر گرفته شوند،عروق با ظاهر صاف در ۷۴% بیماران مشاهده می شود که نشان دهنده این است که این پدیده، در اغلب بیماران یک پدیده ی ظرفیت افزایش یافته عروق بزرگ یا دفورمیتی عروقی، نیست.

Beltrame و همکاران، پایدار بودن این پدیده را در طی زمان و ارتباط آن با علایم آنژین ، مطالعه کردند.در ۱۲ بیمار CSFP، آنژیوگرافی ابتدا در حین یا بلافاصله بعد از درد قفسه سینه قابل توجه، انجام شد. آنژیوگرافی سپس وقتی که بیمار بدون علامت بود ، تکرار شد و نشان داده شد فقط ۳۰% بیماران، بیماری slow flow را داشتند ، که تأکید بر این نکته است که بین سرعت جریان خون و وضعیت علامتدار ، ارتباط وجود دارد. به هر حال در مقایسه با گروه کنترل ، سرعت جریان خون در عروق غیر TIMI-III، همچنان به صورت قابل توجهی ، پایین تر بود که نشان دهنده یک جریان خون غیر طبیعی با دینامیک مزمن است. پایار بودن این پدیده تا ۱۰ سال بعد ، نشان داده شد که مطرح کننده یک فرآیند مزمن است.

IVUS

CIN و همکاران (۱۶)، یک مطالعه کنترل شده ی unblinded ، انجام دادند و مشخصات IVUS را در عروق اپیکاردیال بیماران CSFP، بررسی کردند. آنها نشان دادند که ضخامت

این تیما-مدیادار بیماران CSFP، ۲ برابر گروه کنترل بود. ($p < 0/001$)، حتی با وجود اینکه هر دو گروه از لحاظ ریسک فاکتورهای قلبی عروقی با هم همسان بودند.

این یافته ها، به صورت منتشر وجود داشت و غالباً با کلسیفیکاسیون مجزا یا بهم پیوسته، همراه بود. یک ارتباط معکوس قوی بین ضخامت این تیما-مدیا و سرعت جریان خون کرونر، وجود داشت.

پروگنوز

سیر بالینی بلندمدت این بیماران، ابتدا توسط Ciavolella و همکاران (۶)، مورد مطالعه قرار گرفت. آنها از ۲۱ بیمار مبتلا به CSFP خواستند تا یک پرسشنامه را بعد از یک دوره پیگیری 4 ± 91 ماهه، کامل کنند. در طی این مدت، هیچکدام از بیماران، یک حادثه مازور قلبی عروقی را تجربه نکردند، اما ۵۰٪ از آنها عدم تغییر علائم یا بدتر شدن آن را، گزارش کردند. اگرچه این مطالعه یک پروگنوز خوب را از چشم انداز قلبی، در این بیماران نشان داد ولی حداقل یک case report، یک بیمار با انفارکت آنترولترال را گزارش کرد. (۳۴).

Beltrame و همکاران، ۶۴ بیمار را در یک دوره ۲۱ ماهه، پیگیری کردند. در طی این مدت در ۸۴٪ بیماران درد قفسه سینه همچنان ادامه داشت و ۱/۳ آنها به علت درد شدید قفسه سینه به اورژانس مراجعه کردند و ۲۹٪ از آنها در CCU بستری شدند. اگرچه، هیچ انفارکتوس میوکاردی گزارش نشد، ۲ مرگ در طی دوره پیگیری رخ داده. یک بیمار در

بیمارستان به علت غیر قلبی فوت نمود ولی بیمار دوم، به طور ناگهانی و در اثر یک واقعه کرونری، فوت کرد.

Voelker و همکاران (۵)، بیماران با آنژیوگرافی نرمال و درد قفسه سینه با یا بدون CSFP را به مدت ۹ سال، پیگیری کردند و نشان دادند که در ۸۱٪ از بیماران CSFP در مقایسه با ۴۶٪ بیماران با سرعت نرمال کرونر، درد آنژین همچنان ادامه داشت.

هیستوپاتولوژی

بیوپسی بطنی

Mosseri و همکاران (۳۵)، بیوپسی اندومیوکارد بطن راست را در ۶ بیمار با CSFP اثبات شده، انجام دادند، یافته‌های بافت شناسی، عروق کوچک کرونری غیرطبیعی با هیپرپلازی فیبروماسکولار، هیپرتروفی مدیا، پرولیفراسیون میوانتیما و تخریب آندوتلیوم را نشان داد. میکروسکوپ الکترونی این نمونه‌ها، کانون‌های دژنراتیو را در اکثر میوفیبریلها یا رسوبات لیپوفوشینی، نشان داد. پایداریترین یافته در این نمونه‌ها، تورم و دژنراسیون آندوتلیوم بود که منجر به باریک شدن لومن، می شد.

اطلاعات بیشتر هیستوپاتولوژی، توسط Mngieri و همکاران (۴) فراهم شد که بیوپسی اندومیوکاردیال بطن چپ را در ۱۰ بیمار با CSFP، انجام دادند. این تحقیق نیز شواهد بافت شناسی افزایش ضخامت دیواره ی عروق کوچک به همراه باریک شدن لومن، فضای بینابینی متسع پر شده از مواد گرانولار فیبریلی را نشان داد. نکته جالب توجه، درگیری پراکنده بود، که

در نمونه های مناطق نرمال و پاتولوژیک وجود داشت. همچنین ، میکروسکوپ الکترونی ، درگیری patchy، و بی نظمی میوفیبریل ها را در اکثر نمونه ها نشان داد.

یافته های دیگر شامل محتوای گلیکوژن کاهش یافته سلول ، میتوکندری متورم با کریستای از هم گسیخته و عدم یکپارچگی آندوتلیوم و افزایش ضخامت آن ، بود.

به طور خلاصه ، این دو مطالعه هر دو نشان دهنده ی یک پاتولوژی ثابت غیر اختصاصی در عروق کوچک ، هستند. اینکه آیا این اختلالات مورفولوژی ، نتیجه و یا علت CSFP هستند و چقدر نشان دهنده ی خطا در نمونه گیری هستند، نیازمند تحقیقات بیشتر است.

پاتوفیزیولوژی

تحقیق در مورد پاتوفیزیولوژی این پدیده ، به اندازه آنژین واریانت و سندرم x، بیشتر پیشرفت کرده است. بیماران CSFP، سرعت جریان خون کرونری کاهش یافته دارند، غالباً در غیاب ابنورمالیتی عروق بزرگ، اختلال همودینامیک سیستمیک یا بیماری میوکارد.

مجموع این یافته ها، مطرح کننده ی افزایش مقاومت عروق میکروسکوپی است. ماهیت اپیزودیک تظاهرات ایسکمی (اغلب در حالت استراحت) در بیماران CSFP به علاوه ی فقدان ایسکمی در فعالیت، مطرح کننده یک اختلال افزایش واکنش پذیری وازوموتور، مشابه آنژین واریانت است.

تحقیقات پاتوفیزیولوژی اولیه برای سه هدف ، طراحی شدند:

(۱) اثبات وجود افزایش مقاومت عروق کرونر میکروواسکولار

۲) محاسبه reserve وازودیلاتوری

۳) ارزیابی عملکرد تحریک وازوموتور در این بیماران

همودینامیک

ارزیابی اختلال عملکرد میکروواسکولار، نخستین بار توسط Margieri و همکاران (۴) انجام شد. آنها مشاهده کردند که سرعت حاجب شدن کمتر است در شش بیمار با CSFP به دنبال تزریق دی پیریدامول، نرمال شد. در مقابل، تجویز داخل کرونری TNG در همه ی ۱۰ بیمار مورد مطالعه، اثری بر سرعت حاجب شدن نداشت. یک یافته مشابه توسط Kartoglu و همکاران (۳۶)، ۳۰ روز بعد از درمان با دی پیریدامول (نرمال شدن سرعت آنژیوگرافی در ۷۰ رگ از ۷۵ رگ)، دیده شد. این بهبود با یک داروی وازودیلاتور عروق کرونر کوچک، کاملاً منطبق با محل درگیری در سطح میکروواسکولار، است.

یک مطالعه کنترل شده همودینامیک، متعاقباً با ۱۲ بیمار در هر گروه انجام شد (۳). همه ی بیماران تحت کاتتریزاسیون سینوس کرونر، قرار گرفتند. پارامترهای جریان کرونر در حالت rest و تحریک وازوموتور (rapid atria pacing، تست cold presser و انفوزیون استیل کولین داخل کونری) اندازه گیری شدند.

همودینامیک در حالت استراحت

جریان سینوس کرونر در حالت استراحت، علی رغم myocardial demand مشابه در هر دو گروه که توسط rate pressure product، اندازه گیری شد، در گروه CSFP، پایین تر و

مقاومت عروق کرونر، در مقایسه با افراد گروه کنترل، بالاتر بود. اشباع اکسیژن واضحاً پایین تر در کرونر این بیماران، به عنوان یک مارکر کاهش جریان خون نیز، تایید کننده نتایج فوق است.

Coronary flow reserve

CFR در پاسخ به Pacing، هیچ تفاوتی بین CSFP و گروه کنترل از نظر peak جریان سینوس کرونر یا مقاومت کرونر، نشان نداد، علی رغم اینکه هر دو گروه به peak همودینامیک مشابهی رسیدند. این امر نشان دهنده reserve وازودیلاتوری نرمال در گروه CSFP، البته در مقادیر پایین تر، می باشد.

تحریک وازوموتور

(۱) *cold pressor testing*: منجر به پاسخ های متفاوتی در مقاومت عروق کرونر، در بین افراد مختلف، شد. بهر حال چندین بیمار، درد قفسه سینه و افزایش قابل ملاحظه در مقاومت کرونر را با این تحریک سمپاتیک تجربه کردند.

(۲) *نفوزیون/استیل کولین* توسط یک پزشک، برای ارزیابی اسپاسم عروق کرونر بزرگ انجام شد و تغییرات کلی در پارامترهای همودینامیک در گروه CSFP، ایجاد نکرد اما بین بیماران تفاوت های زیادی وجود داشت که مطرح کننده این است که زیرگروهی از این بیماران، به این نوع تحریک حساس هستند. نکته جالب توجه، این بود که تزریق استیل کولین منجر به

اسپاسم عروق بزرگ در هیچ یک از بیماران نشد که قویاً، بیماری دینامیک عروق اپیکاردیال را به عنوان یک عامل احتمالی در این بیماری، رد می کند.

بیومارکرهای ترانس میوکاردیال

به عنوان بخشی از مطالعه فوق (۳)، گرادیان ترانس میوکاردیال لاکتات، اندازه گیری شد. pacing سریع دهلیزی، منجر به ایجاد درد قفسه سینه در ۵۰٪ بیماران شد ولی فقط دو نفر تغییرات ECG را نشان دادند و هیچ کدام تولید لاکتات را نشان ندادند. جریان حداکثری خون کرونر، مشابه گروه کنترل بود. بنابراین شواهد متابولیک ایسکمی قابل توجه، وجود نداشت که با پاسخ وازودیلاتوری نرمال آنها و جریان خون حداکثری نرمال در پاسخ به تحریک متابولیک، منطبق بود.

Yaymaci و همکاران (۳۷)، همین تغییرات در گرادیان ترانس میوکاردیال لاکتات را در پاسخ به pacing، در ۳۴ بیمار CSFP بررسی کردند و تولید خالص لاکتات در ۱۷٪ بیماران مشاهده شد و همیشه با ایجاد درد قفسه سینه و تغییرات ایسکمیک در ECG، همراه بود. به هر حال، بدون وجود گروه کنترل در این مطالعه، تعیین میزان اختصاصیت این یافته ها برای CSFP و این که آیا یک یافته ی اتفاقی بود، مشکل است.

عملکرد آندوتلیوم

عملکرد آندوتلیوم کرونر، هیچگاه به صورت مستقیم مطالعه نشده است. sezgin و همکاران (۳۷)، دیلاتاسیون شریان براکیال را در پاسخ به جریان خون، در یک مطالعه کنترل شده در

۲۷ بیمار CSFP، بررسی کردند. آنها توجه داشتند تا ریسک فاکتورهای قلبی عروقی را در هر گروه حذف کنند و نشان دادند که وازودیلاتاسیون براکیال در بیماران CSFP، سه برابر کمتر از گروه کنترل بود ($p < 0/001$). یک ارتباط خطی ضعیف بین جریان خون کرونر و دیلاتاسیون شریان براکیال، وجود داشت.

درمان

تا حدود زیادی، مشابه بیماران سندرم x قلبی، این بیماران نیز بنظر می رسد که مورتالیتی بالایی نداشته باشد ولی موربیدیتی قابل توجه به علت آنژین مزمن دارند که به درمان های متعارف ضد آنژین، به خوبی، پاسخ نمی دهد (۵).

نیتрат زیر زبانی، همچنان اساس درمان است و ۵۰٪ بیماران تا درجاتی به آن پاسخ می دهند (۳).

درمان داخل وریدی نیترات با دوز بالا، تنها درمان مؤثر برای حملات درد شدید قفسه سینه، بنظر می رسد. (۳)

پاتوفیزیولوژی این بیماری، ناشناخته است ولی مطالعات همودینامیک فوق الذکر، منطبق با یک بیماری دینامیک میکروواسکولار که منجر به ایسکمی دوره ای می شود، هستند. اینکه آیا این بیماری با افزایش حساسیت به درد همراه است یا نه، همچنان حل نشده باقیمانده است. فقط دو دارو به صورت سیستمیک برای این بیماری، مطالعه شده اند.

دی پیریدامول

این دارو اولین بار به عنوان یک داروی احتمالی، توسط mangieri و همکاران، بعد از مشاهده نرمال شدن پیشرفت کنتراست به دنبال استفاده از دی پیریدامول تزریقی، مطرح شد. اهمیت بالینی این مشاهده توسط kartaglu و همکاران (۳۶)، در یک مطالعه open-label کنترل نشده با دیپیریدامول خوراکی، مورد مطالعه قرار گرفت. آنها نشان دادند که درد قفسه سینه در ۶۸٪ بیماران بهبود یافت و دفعات آنژین در حالت استراحت، کاهش یافت. به علت ماهیت دوره ای این بیماری و عدم وجود گروه کنترل، اهمیت این یافته ها نامشخص است.

Mibefradil

این دارو در حال حاضر تنها داروی خوراکی است که ثابت شده باعث کاهش درد قفسه سینه در بیماران CSFP می شود. این دارو توسط Beltrame و همکاران در یک مطالعه کارآزمایی بالینی دو سو کور کنترل شده با دارونما، بر روی ۲۰ بیمار مورد مطالعه قرار گرفت. در مقایسه با دارونما، Mibefradil به طور قابل ملاحظه ای فراوانی کلی آنژین را به میزان ۵۶٪ کاهش داد ($p<0/001$).

فواصل بین وقوع آنژین را به میزان ۷۴٪ طولانی کرد ($p<0/001$) و نیاز به مصرف نیترات زیرزبانی را ۵۹٪ کاهش داد ($p<0/01$). به علاوه این دارو به طور قابل توجهی کیفیت زندگی این بیماران را که با پرسشنامه استاندارد، بررسی شد، بهبود بخشید. مکانسیم اثر مفید این دارو نامشخص است.

مطالعات مشابه

بر طبق نتایج به دست آمده از مطالعه TIMI III، انسیدانس CSFP در میان بیمارانی که با Unstable Angina مراجعه نمودند؛ ولی آنژیوگرافی نرمال داشتند، ۴ درصد بود (۸).

اطلاعات جمع آوری شده نشان می دهد که بیماران مبتلا به صورت قابل توجهی، تغییرات غیراختصاصی موج T و قطعه ST را در حین استراحت نشان می دهند. همچنین در مطالعات دیگر، اپیزودهای Non-Sustained Ventricular Tachycardia (۳) و افزایش QT Dispersion (۷) گزارش شده است. در حین اپیزودهای Chest Pain، تغییرات EKG مطرح کننده ایسکمی، در تقریباً ۳۰ درصد از بیماران یافت شده است. دو مطالعه به طور خاص Myocardial Spect Scintigraphy را در این بیماران بررسی کردند. در مطالعه Ciavolella و همکاران در سال ۱۹۹۴، سینتی گرافی با Tc99 در ۸۱ درصد از بیماران، Regional Wall Motion Abnormality را نشان می داد و ۸۶ درصد از بیماران نقایص پرفیوژن را نشان دادند. ۷۰ درصد از این Defect ها در منطقه ای ایجاد شد که توسط رگ مبتلا به Slow Flow، خونرسانی می شد و این نقایص پرفیوژن Reversible بودند (۶).

در اکثر مطالعات، یافته های اکوکاردیوگرافی نرمال گزارش شده اند. در مطالعه Beltrame و همکاران در سال ۲۰۰۲، هیچ شواهدی از درگیری LV در بیش از ۹۰ درصد

از بیماران گزارش نشد و تعداد کمی از بیماران شواهد کاردیومیوپاتی دیلاته، LVH و اختلال عملکرد دیاستولیک داشتند (۳). در مورد بیومارکرهای قلبی نیز اطلاعات چندانی موجود نیست و در برخی مطالعات مشاهده ای، میزان Infarction بین ۸ تا ۹ درصد گزارش شده است (۳). یک مورد Intermittent LBBB نیز در یک بیمار مبتلا به CSFP گزارش شده است (۱۱).

بین ۶۰ تا ۱۰۰ درصد از عروق کرونر در یک بیمار، پدیده Slow Flow را از خود نشان می دهند. Beltrame و همکاران، بیماران را در طی یک بازه زمانی ۱۰ ساله پیگیری نمودند. وجود پدیده Slow Flow در طی این مدت در آنژیوگرافی بیماران نشان دهنده ماهیت مزمن این پدیده می باشد (۳). پاتوفیزیولوژی CSFP هنوز به طور کامل شناخته نشده است. در این بیماران افزایش در میزان مقاومت در عروق زیر کرونری در حالت استراحت (Resting Microvascular Resistance) دیده شده است. ارزیابی اختلال عملکرد میکروواسکولار برای نخستین بار توسط Mangieri و همکاران در سال ۱۹۹۶ انجام شد. آنها مشاهده نمودند که پس از تجویز دی پیریدامول تزریقی در ۵۶ بیمار مبتلا به CSFP جریان خون عروق کرونر نرمال شد. در مقابل، تجویز نیتروگلیسرین وریدی باعث بهبودی جریان خون نشد (۴). بهبودی بیماران با یک وازودیلاتور عروق کوچک، مطرح کننده درگیری میکروواسکولار در پاتوفیزیولوژی این بیماران است. بر اساس اکثر مطالعات انجام شده، CFR) Coronary Flow Reserve) در بیماران مبتلا به CSFP در مقایسه با گروه

شاهد تفاوت قابل ملاحظه ای ندارد که نشان دهنده Reserve وازودیلاتوری نرمال می باشد (۱۲). همچنین شواهد زیادی نشان دهنده درگیری اندوتلیوم در پاتوژنز CSFP می باشد. در این بیماران سطح هموسیستئین (۱۳ و ۱۴)، دی متیل آرژینین (۱۵) که مهار کننده نیتریک اکساید سینتتاز می باشد، افزایش دارد که می تواند تأثیر مخربی بر روی عملکرد اندوتلیوم داشته باشد. بعلاوه اخیرا کاهش سطح پلاسمایی آدیپونکتین (۱۶) و کاهش فعالیت پارآکسوناز (۱۷) مطرح شده است که هر دو از مارکرهای اختلال عملکرد اندوتلیوم هستند و می توانند در پاتوژنز CSFP دخیل باشند.

در مطالعه Cin و همکاران (۱۸) در سال ۲۰۰۳ با استفاده از تکنیک IVUS (سونوگرافی اینتراواسکولار) و FFR (Fractional Flow Reserve) نشان دادند که در این بیماران افزایش ضخامت اینتیمای، کلسیفیکاسیون منتشر در جدار عروق کرونر و تغییرات آتروماتوز غیرانسدادی وجود دارند. این شواهد مطرح کننده درگیری همزمان عروق بزرگ کرونر به همراه درگیری میکروواسکولار در این بیماران است. یکی دیگر از مکانیسم های پیشنهادی در پاتوژنز این بیماری التهاب می باشد. Li و همکاران (۱۹) در سال ۲۰۰۷ نشان دادند که سطح پلاسمایی hsCRP و اینترلوکین ۶ در این بیماران به میزان قابل توجهی بالا می باشد. معیارهای التهابی دیگر شامل اسید اوریک سرم و Red Cell Distribution نیز با CSFP مرتبط دانسته شده اند (۱۷، ۲۰).

عوامل آناتومیک مانند زاویه جدا شدن Left Main Artery از آئورت نیز در اتیولوژی این بیماری مطرح شده اند. بعضی از آناتومی های مشخص، ممکن است از طریق اختلال در جریان خون کرونر و متعاقبا تخریب آندوتلیوم در نهایت منجر به CSFP گردند (۲۱).

طبق برخی مطالعات جدید، فرضیه سیستمیک بودن این بیماری نیز مطرح شده است. Karakaya و همکاران در سال ۲۰۱۱ نشان دادند که جریان خون عروق مغزی در بیماران CSFP واضحا کاهش یافته است (۲۲). لذا به نظر می رسد که اختلال آندوتلیوم یک فرآیند منتشر است که هم عروق کرونر و هم عروق پریفرال را درگیر می کند. در خصوص درمان دارویی در این بیماری، مطالعات اندکی انجام شده است و دو داروی Nebivolol (۲۳) و Mibefradil (۲۴) نتایج امیدوار کننده ای داشته اند. لذا با توجه به موارد فوق الذکر شناخت پاتوژنز، درمان مناسب و پروگنوز طولانی مدت این بیماران همچنان نیازمند تحقیقات بیشتر است.

QT Dispersion به صورت اختلاف میان بیشترین میزان QT Interval و کمترین میزان آن در یک ECG ۱۲ لیدی تعریف می شود و مقدار نرمال آن بین ۵۰ تا ۶۵ میلی ثانیه می باشد (۲۵). افزایش QT Dispersion با خطر آریتمی های بطنی و Sudden Cardiac Death همراه بوده است. در واقع افزایش آن نمایانگر هتروژنیسیته رپلریزاسیون بطنی می باشد. ایسکمی در سطح میکروواسکولار و افزایش فعالیت سمپاتیک از علل افزایش QT

Dispersion می باشند (۲۶). بنابراین یکی از علل احتمالی افزایش شیوع آریتمی های بطنی و Sudden Cardiac Death در بیماران مبتلا به CSFP می تواند افزایش QTd باشد. در یک مطالعه که توسط Atak و همکاران در سال ۲۰۰۳ انجام شد، ۴۹ بیمار با آنژیوگرافی نشان دهنده CSFP و ۷۱ بیمار با آنژیوگرافی نرمال بدون CSFP مقایسه شدند و QT Interval و QT Dispersion کلیه بیماران در ECG ۱۲ لیدی اندازه گیری شد. هیچ اختلاف معناداری بین دو گروه از لحاظ سن، جنسیت، HTN و DM وجود نداشت. در گروه CSFP مقدار TIMI Frame Count به میزان معناداری بالاتر از گروه کنترل بود. میزان Maximum Corrected QT Interval در دو گروه با هم تفاوت معناداری نداشتند؛ ولی Minimum Corrected QT Interval در گروه بیماران واضحاً پایین تر از گروه کنترل بود و متعاقباً میزان Corrected QT Dispersion در گروه CSFP نسبت به گروه کنترل بالاتر بود (۷). در مطالعه ای دیگر که توسط Tuncer و همکاران در سال ۲۰۰۹ انجام شد، تأثیر داروی Nebivolol در کاهش P Wave Duration و P Wave Dispersion (اختلاف بین بیشترین زمان موج P و کمترین زمان آن) بررسی شد. طبق مطالعات قبلی، CSFP می تواند سبب افزایش P Wave Duration و P Wave Dispersion گردد (۲۷). داروی Nebivolol علیرغم اثر بتابلوکری خود می تواند باعث وازودیلاتاسیون وابسته به آندوتلیوم از طریق آزادسازی نیتریک اکساید گردد. طبق نتایج به دست آمده از مطالعه

مذكور، Nebivolol می تواند باعث نرمال شدن این یافته های الکتروکاردیوگرافیک شود
(۲۸).

در مطالعه مروری Sen و همکاران در ترکیه که نتایج آن در سال ۲۰۱۳ منتشر گردید، اعلام شد که CSFP یک پدیده ۱۰۰ درصد پاتولوژیک محسوب می شود و می تواند سبب STElevation گردد و حتما باید چنین بیمارانی تحت بررسی های الکتروکاردیوگرافیک قرار گیرند (۲۹).

در مطالعه ای توسط Cakmak و همکاران در ترکیه که نتایج آن در سال ۲۰۱۵ منتشر گردید، تعداد ۱۶۵ بیمار با تشخیص احتمالی CAD تحت آنژیوگرافی کرونر قرار گرفتند. سپس بیماران بر اساس وجود و یا عدم وجود Narrow Fragmented QRS در ECG هنگام بستری، به دو گروه تقسیم شدند. ۴۴ بیمار دارای Narrow Fragmented QRS در ECG بودند. بر اساس نتایج مطالعه میزان CSFP به طور قابل توجهی در گروه fQRS بیشتر بود. همچنین بین مقادیر میانگین CTFC و fQRS ارتباط معناداری پیدا شد (۳۰).

فصل دوم

بیماران و روشها

نوع مطالعه:

مقطعی تحلیلی

محیط پژوهش:

بیمارستان بوعلی سینای قزوین

جامعه و نمونه پژوهش:

بیماران مراجعه کننده به بیمارستان بوعلی قزوین با علائم قلبی که کاندید آنژیوگرافی بودند.

معیارهای خروج از مطالعه:

- سابقه HF
- سابقه PCI
- سابقه CABG
- سابقه MI
- اختلالات درجه ای
- بیماری های بافت همبند
- اختلالات هدایتی دهلیزی – بطنی

- COPD
 - اختلالات الکترولیتی
 - CKD
 - آنمی
 - مصرف فعلی داروهای موثر بر QT Interval
 - Preexcitaion Syndrome
 - موارد CSPF ناشی از عللی مانند اکتازی عروق کرونر، آنوریسم عروق کرونر، اسپاسم عروق کرونر، آمبولی هوا در حین پروسیجر و تنگی قابل توجه عروق اپیکاردیال
 - آنومالی های مادرزادی عروق کرونر و Left dominance
- روش نمونه گیری و حجم نمونه:**

روش نمونه گیری غیر تصادفی به صورت در دسترس (Convenient) بوده و حجم نمونه در هر گروه ۵۰ نفر بود. حجم نمونه از فرمول زیر محاسبه گردید.

$$n = \frac{2(Z_{1-\alpha/2} + Z_{1-\beta})^2 \times P \times (1-P)}{(P_1 - P_2)^2}$$

$$\alpha = 0.05$$

$$Z_{1-\alpha/2} = 1.96$$

$$\beta = 0.2$$

$$Z_{1-\beta} = 0.84$$

روش گردآوری اطلاعات و مشخصات ابزار گردآوری اطلاعات:

از طریق فرم اطلاعات ویژه طرح صورت گرفت که شامل موارد ذیل بود:

۱- اطلاعات دموگرافیک بیماران شامل جنسیت و سن

۲- سابقه عوامل خطر بیماریهای قلبی و عروقی از قبیل فشارخون بالا و

۳- نتایج گزارش آنژیوگرافی بیماران

نحوه انجام کار:

در ابتدا بیمارانی که از شهریور ۱۳۹۲ با علائم مشکلات ایسکمیک قلبی مانند آنژین صدری به اورژانس بیمارستان آموزشی درمانی بوعلی سینا وارد شدند، تحت معاینه دقیق قرار گرفتند و در مواردی که اندیکاسیون انجام آنژیوگرافی عروق کرونری (بر اساس معیارهای بالینی، اکوکاردیوگرافی، Perfusion Scan و یا تست ورزش) وجود داشت، بیمار تحت آنژیوگرافی عروق کرونری قرار می گرفت. بیماران بر اساس نتیجه آنژیوگرافی که توسط استاد محترم آنژیوگرافی تفسیر شده است، به دو گروه CSFP و گروه با آنژیوگرافی نرمال تقسیم می شدند. سپس از بیمارانی که شرایط شرکت در مطالعه را احراز می نمودند برای شرکت در مطالعه دعوت شد و از آن ها خواسته می شد تا در صورت تمایل رضایتنامه کتبی آگاهانه را امضا نمایند.

پس از آن بیماران دو گروه از لحاظ متغیرهای زمینه ای و فاکتورهای مخدوش کننده همسان می شدند و تعداد Frame Count های آنژیوگرافی کلیه بیماران توسط یک کاردیولوژیست با تجربه که نسبت به گروه مورد مطالعه، Blind بود، مورد بررسی قرار می گرفت. همچنین از همه بیماران ECG ۱۲ لیدی با سرعت استاندارد ۲۵ میلیمتر در ثانیه و ولتاژ استاندارد ۱۰ میلی ولت توسط یک دستگاه واحد ۱۲ کاناله گرفته می شد. درمان بر طبق استانداردهای موجود بین المللی انجام می شد و محقق تأثیر و تداخلی در روند درمان ایجاد نمی نمود.

در این مطالعه تعاریف مورد استفاده به صورت زیر بودند؛

۱- QT Interval به صورت فاصله بین کمپلکس QRS تا انتهای موج T در کلیه

لیدها به روش دستی و با استفاده از Caliper و Magnifying Lens محاسبه

می شد. در صورت وجود موج U، QT Interval تا عمق منحنی بین موج T

و U اندازه گیری می شد. ECG هایی که ۱۲ لید آنها کامل نبود و یا موج T

ایزوالکتریک داشتند، از مطالعه حذف شدند.

۲- Corrected QT Interval طبق فرمول کتاب برونوالد به صورت زیر و در

لید V3، محاسبه می شد:

$$QTc = QT_{patients} + 1.75 (HR - 60)$$

۳- QT Dispersion به صورت اختلاف بین Maximum QT Interval و

Minimum QT Interval اندازه گیری می شد.

۴- Corrected QT Dispersion به صورت اختلاف بین Maximum QT

Interval و Minimum QT Interval محاسبه می شد.

۵- TIMI frame count: به صورت تعداد frame های آنژیوگرافی مورد نیاز

برای رسیدن ماده رادیوکنتر است به land mark های دیستال تعریف شده برای

هر رگ. (نخستین frame: فریمی است که در آن، ماده حاجب کل مقطع

عرضی رگ را پر کند و آخرین فریم ، فریمی است که در آن ماده

رادیوکنتر است به land mark تعریف شده، می رسد.)

۶- Corrected TIMI frame count: به علت طولانی تر بودن LAD نسبت به

RCA و LCX، TIMI frame count به دست آمده برای آن بیشتر از عروق

دیگر بوده لذا با تقسیم بر عدد $1/7$ ، correct می گردد.

۷- CSFP به صورت corrected TIMI frame count (CTFC) بیشتر از ۲

انحراف معیار از range نرمال، تعریف شد. بر اساس مطالعات انجام شده،

میانگین CTFC برای هر ۳ رگ نرمال کرونر ۲۱، فریم و 2SD آن معادل ۲۷

فریم است.

۸- Land mark های دیستال هر رگ به صورت زیر تعریف می شود:

• **LAD**: انتهای ترین شاخه که به Apex نزدیکتر است (معمولا Whale's

tail یا pitch fork).

• **LCX**: شاخه ای از آن که بیشترین فاصله پیموده شده توسط کنتراست را

شامل می شود.

• **RCA**: نخستین شاخه PLV بدون در نظر گرفتن اندازه ی آن

روش تجزیه و تحلیل اطلاعات:

پس از جمع آوری اطلاعات مورد نیاز، با استفاده از نرم افزار SPSS نسخه ۱۳ به تحلیل داده های جمع آوری شده پرداختیم که برای متغیرهای کیفی فراوانی و در صد فراوانی و برای متغیرهای کمی میانگین و انحراف معیار محاسبه گردید. در این زمینه از آزمون های تی مستقل و کای اسکوار استفاده گردید و سطح معناداری برای تفسیر روابط بین متغیرها نیز ۰/۰۵ لحاظ شد.

ملاحظات اخلاقی:

افراد فرم رضایتنامه پر می نمودند و در جریان مطالعه قرار گرفتند ولی در کل نیز نیازی به مطرح شدن در کمیته اخلاق نبود. هزینه ای به بیماران تحمیل نشد و اطلاعات خصوصی بیماران افشا نشد و تنها در اختیار خود آنها در صورت درخواست قرار می گرفت.

فصل سوم

نتایج

نتایج

جدول ۱- توزیع فراوانی سنی بیماران مورد بررسی در دو گروه

Group		Mean	Std. Deviation
Age	NECA	56.06	11.229
	Slow Flow	58.32	9.593

میانگین سنی بیماران مورد بررسی در دو گروه همسان بود ($P > 0.05$).

جدول ۲- توزیع فراوانی جنسی بیماران مورد بررسی در دو گروه

		Gender		Total
		Male	Female	
Group	NECA	22 44.0%	28 56.0%	50 100.0%
	Slow Flow	28 56.0%	22 44.0%	50 100.0%
Total		50 50.0%	50 50.0%	100 100.0%

جنسیت بیماران مورد بررسی در دو گروه همسان بود ($P > 0.05$).

جدول ۳- توزیع فراوانی هیپرتانسیون در بیماران مورد بررسی در دو گروه

		HTN		Total
		Pos	Neg	
Group	NECA	23 46.0%	27 54.0%	50 100.0%
	Slow Flow	22 44.0%	28 56.0%	50 100.0%
Total		45 45.0%	55 55.0%	100 100.0%

فراوانی هیپرتانسیون در بیماران مورد بررسی در دو گروه همسان بود ($P > 0.05$).

جدول ۴- توزیع فراوانی دیابت در بیماران مورد بررسی در دو گروه

		DM		Total
		Pos	Neg	
Group	NECA	6 12.0%	44 88.0%	50 100.0%
	Slow Flow	10 20.0%	40 80.0%	50 100.0%
Total		16 16.0%	84 84.0%	100 100.0%

فراوانی دیابت در بیماران مورد بررسی در دو گروه همسان بود ($P > 0.05$).

جدول ۵- توزیع فراوانی هیپرلیپیدمی در بیماران مورد بررسی در دو گروه

		HLP		Total
		Pos	Neg	
Group	NECA	19 38.0%	31 62.0%	50 100.0%
	Slow Flow	14 28.0%	36 72.0%	50 100.0%
Total		33 33.0%	67 67.0%	100 100.0%

فراوانی هیپرلیپیدمی در بیماران مورد بررسی در دو گروه همسان بود ($P > 0.05$).

جدول ۶- توزیع فراوانی ETT+ در بیماران مورد بررسی در دو گروه

		ETT (+)		Total
		Pos	Neg	
Group	NECA	12 24.0%	38 76.0%	50 100.0%
	Slow Flow	10 20.0%	40 80.0%	50 100.0%
Total		22 22.0%	78 78.0%	100 100.0%

فراوانی موارد ETT+ در بیماران مورد بررسی در دو گروه همسان بود ($P > 0.05$).

جدول ۷- توزیع فراوانی درد قفسه سینه در بیماران مورد بررسی در دو گروه

		Chest Pain		Total
		Pos	Neg	
Group	NECA	29 58.0%	21 42.0%	50 100.0%
	Slow Flow	34 68.0%	16 32.0%	50 100.0%
Total		63 63.0%	37 37.0%	100 100.0%

فراوانی درد قفسه سینه در بیماران مورد بررسی در دو گروه همسان بود ($P > 0.05$).

جدول ۸- توزیع فراوانی دیس پنه در بیماران مورد بررسی در دو گروه

		Dyspnea		Total
		Pos	Neg	
Group	NECA	9 18.0%	41 82.0%	50 100.0%
	Slow Flow	3 6.0%	47 94.0%	50 100.0%
Total		12 12.0%	88 88.0%	100 100.0%

فراوانی دیس پنه در بیماران مورد بررسی در دو گروه همسان بود ($P > 0.05$).

جدول ۹- توزیع QT Interval و QT Dispersion در بیماران مورد بررسی در دو گروه

	Group	Mean	Std. Deviation
QT Interval	NECA	382.80	43.144
	Slow Flow	389.00	42.486
Corrected QT Interval	NECA	391.78	40.593
	Slow Flow	415.24	41.243
QT Dispersion	NECA	54.00	14.142
	Slow Flow	76.00	24.908
Corrected QT Dispersion	NECA	54.00	14.142
	Slow Flow	76.00	24.908

میانگین QT Interval در دو گروه تفاوتی نداشت ($P > 0.05$)؛ اما میانگین QT

Interval تصحیح شده ($P=0.005$) و QT Dispersion ($P=0.0001$) و QT

Dispersion تصحیح شده ($P=0.0001$) در دو گروه اختلاف آماری معناداری داشتند و

کلیه آنها در گروه Slow Flow طولانی تر بودند.

جدول ۱۰- توزیع فراوانی TIMI در بیماران مورد بررسی در دو گروه

رگ درگیر	Slow Flow	NECA	P Value
LAD	۶۵	۲۶	۰/۰۰۱
LCX	۶۸	۲۲	۰/۰۰۱
RCA	۵۴	۲۵	۰/۰۰۱

تفاوت آماری معناداری بین مقادیر TIMI در رگ های مختلف مورد بررسی بین دو

گروه وجود داشت ($P=0.0001$).

جدول ۱۱- توزیع فراوانی مقادیر QTC در بیماران مورد بررسی در دو گروه

P Value	NECA	Slow Flow	ECG Parameters
۰/۰۰۱	۳۴۶	۳۰۸	QTC minimum
۰/۰۴۲	۴۰۷	۴۱۵	QTC maximum
۰/۰۰۱	۵۴	۷۶	QTC dispersion

تفاوت آماری معناداری بین مقادیر QTC بین دو گروه وجود داشت ($P < 0.05$).

فصل چہارم

بحث و نتیجہ گیری

بحث

بر اساس نتایج برخی مطالعات، QT Dispersion در بیماران مبتلا به CSFP می تواند به علت ایسکمی میوکارد در سطح میکروواسکولار و همچنین افزایش تون سمپاتیک، افزایش داشته باشد. در صورت اثبات این فرضیه، یکی از مکانیسم های محتمل در افزایش آریتمی های بطنی و SCD در این بیماران به افزایش QT Dispersion نسبت داده خواهد شد. بنابراین با اندازه گیری این پارامتر در این بیماران می توان به عنوان یک فاکتور پروگنوستیک مستقل آریتمی های تهدید کننده حیات بهره برد. از طرف دیگر تاکنون هیچ تست تشخیصی غیرتهاجمی برای فالوآپ این بیماران معرفی نشده است و می توان از کاهش یا نرمال شدن QT Dispersion به عنوان یک معیار کمی و عینی (Objective) در ارزیابی پاسخ به درمان دارویی در مطالعات آتی استفاده نمود.

در این مطالعه مشخص گردید که میانگین QT Interval در دو گروه تفاوتی نداشت؛ اما میانگین QT Interval تصحیح شده و QT Dispersion و QT Dispersion تصحیح شده بین دو گروه اختلاف آماری معناداری داشتند و کلیه آنها در گروه Slow Flow طولانی تر بودند.

QT Dispersion به صورت اختلاف میان بیشترین میزان QT Interval و کمترین میزان آن در یک ECG ۱۲ لیدی تعریف می شود و مقدار نرمال آن بین ۵۰ تا ۶۵ میلی ثانیه می باشد (۲۵). البته ما نیز به صورت استاندارد از اندازه گیری ۱۲-لیدی در بیماران مورد

بررسی استفاده نمودیم. افزایش QT Dispersion با خطر آریتمی های بطنی و Sudden Cardiac Death همراه است. در واقع افزایش آن نمایانگر هتروژنیسیته در رپلریزاسیون بطنی می باشد. ایسکمی در سطح میکروواسکولار و افزایش فعالیت سمپاتیک از علل افزایش QT Dispersion می باشند (۲۶). بنابراین یکی از علل احتمالی افزایش شیوع آریتمی های بطنی و Sudden Cardiac Death در بیماران مبتلا به CSFP می تواند افزایش QTd باشد که در مطالعه ما نیز این افزایش در بیماران مورد بررسی در قیاس با گروه شاهد ملاحظه گردید.

در مطالعه ای که توسط Atak و همکاران در سال ۲۰۰۳ انجام شد، ۴۹ بیمار با آنژیوگرافی نشان دهنده CSFP و ۷۱ بیمار با آنژیوگرافی نرمال بدون CSFP مقایسه شدند و QT Interval و QT Dispersion کلیه بیماران در ECG ۱۲ لیدی اندازه گیری شد. در گروه CSFP مقدار TIMI Frame Count به میزان معناداری بالاتر از گروه کنترل بود. میزان Maximum Corrected QT Interval در دو گروه با هم تفاوت معناداری نداشتند؛ ولی Minimum Corrected QT Interval در گروه بیماران واضحاً پایین تر از گروه کنترل بود و متعاقباً میزان Corrected QT Dispersion در گروه CSFP نسبت به گروه کنترل بالاتر بود (۷). در مطالعه ما نیز همانند مطالعه مذکور بالاتر بودن در گروه CSFP در قیاس با گروه کنترل مشاهده گردید.

در مطالعه ای که توسط Tuncer و همکاران در سال ۲۰۰۹ انجام شد، تأثیر داروی

Nebivolol در کاهش P Wave Duration و P Wave Dispersion (اختلاف بین

بیشترین زمان موج P و کمترین زمان آن) بررسی شد و طبق نتایج به دست آمده از مطالعه

مذکور، Nebivolol می تواند باعث نرمال شدن این یافته های الکتروکاردیوگرافیک شود که

با توجه به وجود اختلال در یافته های الکتروکاردیوگرافیک در موارد CSFP در مطالعه ما،

می توان در مطالعات آتی به بررسی اثرات درمانی برخی از داروها در کاهش یافته های

غیرطبیعی الکتروکاردیوگرافیک و عواقبی مانند Sudden Cardiac Death، در بیماران

مذکور پرداخت.

در مطالعه مروری Sen و همکاران در ترکیه که نتایج آن در سال ۲۰۱۳ منتشر

گردید، اعلام شد که CSFP یک پدیده ۱۰۰ درصد پاتولوژیک محسوب می شود و می تواند

سبب ST Elevation می گردد و حتما باید چنین بیمارانی تحت بررسی های

الکتروکاردیوگرافیک قرار گیرند (۲۹) که این امر اهمیت مطالعاتی همانند مطالعه ما را

بیشتر نشان می دهد و حتی در مورد QT تصحیح نشده نیز با آن که اختلاف آماری بین دو

گروه معنادار نبود، باز هم میزان آن در گروه CSFP طولانی تر از گروه شاهد بود.

در مطالعه ای توسط Cakmak و همکاران در ترکیه که نتایج آن در سال ۲۰۱۵ منتشر

گردید، تعداد ۱۶۵ بیمار با تشخیص احتمالی CAD تحت آنژیوگرافی کرونر قرار گرفتند

.سپس بیماران بر اساس وجود و یا عدم وجود Narrow Fragmented QRS در

ECG هنگام بستری به دو گروه تقسیم شدند. ۴۴ بیمار دارای Narrow Fragmented QRS در ECG بودند. بر اساس نتایج مطالعه میزان CSFP به طور قابل توجهی در گروه fQRS بیشتر بود. همچنین بین مقادیر میانگین CTFC و fQRS ارتباط معناداری پیدا شد (۳۰). fQRS نشانه ای از هتروژنیسیته دیلاریزاسیون بطنی در بافت میوکارد انفارکته یا ایسکمیک می باشد. همچنین اخیراً بین Narrow Fragmented QRS و خطر SCD در بیماران DCM ارتباط قوی یافت شده است. بنابراین Narrow Fragmented QRS می تواند به عنوان یک معیار ECG برای پیش بینی خطر حوادث نا مطلوب قلبی عروقی در آینده، در نظر گرفته شود.

نتایج مطالعه فوق همسو با مطالعه ما، بر اهمیت تشخیصی و پروگنوستیک ECG در

بیماران CSFP اشاره دارد.

نتیجه گیری

در مجموع بر اساس مجموعه یافته ها چنین استنباط می شود که بیماران مبتلا به Coronary Slow Flow Phenomenon در قیاس با بیماران با آنژیوگرافی نرمال دارای میزان QT Interval و QT Dispersion طولانی تری هستند و لذا می توان از کاهش یا نرمال شدن QT Dispersion به عنوان یک معیار کمی و عینی (Objective) در ارزیابی پاسخ به درمان دارویی در مطالعات آتی استفاده نمود.

پیشنهادهای

پیشنهاد می شود از کاهش یا نرمال شدن QT Dispersion به عنوان یک معیار کمی و عینی (Objective) در ارزیابی پاسخ به درمان دارویی در مطالعات آتی استفاده شود و همچنین در نهایت توصیه می شود مطالعات بیشتری با حجم نمونه بالاتر جهت بررسی اثرات CSFP بر پارامترهای غیرطبیعی دیگر الکتروکاردیوگرافی انجام شود و این پارامترهای غیرطبیعی در ECG همانند fQRS به عنوان اهداف احتمالی تشخیصی و درمانی در نظر گرفته شوند.

1. Tambe AA, Demany MA, Zimmerman HA, Mascarenhas E. Angina pectoris and slow flow velocity of dye in coronary arteries - a new angiographic finding. Am Heart 1972 J; 84: 66-71.
2. Gibson CM, Cannon CP, Delay WL, Dodge JT Jr, Alexander B Jr, Marble SJ, et al. TIMI frame count. a quantitative method of assessing coronary artery flow. Circulation 1996; 93:879-83.
3. Beltrame JF, Limaye SB, Horowitz JD. The coronary slow flow phenomenon - a new coronary microvascular disorder. Cardiology 2002; 97:197-202.
4. Mangieri E, Macchiarelli G, Ciavolella M, et al. Slow coronary flow: Clinical and histopathological features in patients with otherwise normal epicardial coronary arteries. Cathet Cardiovasc Diagn; 1996; 37:375-81
5. W. Voelker, U. Euchner, H. Dittmann, and K. R. Karsch, "Long-term clinical course of patients with angina and Cardiology Research and

Practice angiographically normal coronary arteries. *Clinical Cardiology*, vol. 14, no. 4, pp. 307–311, 1991.

6. M. Ciavolella, A. Avella, S. Bellagamba, E. Mangieri, A. Nigri, and A. Reale. Angina and normal epicardial coronary arteries: radionuclide features and pathophysiological implications at long-term follow-up. *Coronary Artery Disease*, vol. 5, no. 6, pp. 493–499, 1994.
7. R. Atak, H. Turhan, A. T. Sezgin et al., “Effects of slow coronary artery flow on QT interval duration and dispersion,” *Annals of Noninvasive Electrocardiology*, vol. 8, no. 2, pp. 107–111, 2003.
8. D. J. Diver, J. D. Bier, P. E. Ferreira et al., “Clinical and arteriographic characterization of patients with unstable angina without critical coronary arterial narrowing (from the TIMIII trial),” *American Journal of Cardiology*, vol. 74, no. 6, pp. 531–537, 1994.
9. Fauci AS, Braunwald E, Kasper DL, et al. *Harrison’s Principles of Internal Medicine*. 18th edition. McGraw-Hill. 2012.

10. Bonow RO, Mann DL, Zipes DP, Libby PL. Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine. 8th edition. Philadelphia: WB Saunders. 2011.
11. S. Acikel, O. A. Bozkaya, and R. Akdemir, "The relationship between intermittent left bundle-branch block and slow coronary flow in a patient presenting with acute coronary syndrome," Blood Coagulation and Fibrinolysis, vol. 21, no. 6, pp. 595–597, 2010.
12. Fineschi M., Bravi A., Gori T.; The "slow coronary flow" phenomenon: evidence of preserved coronary flow reserve despite increased resting microvascular resistances, Int J Cardiol 127 2008 358-361
13. Riza Erbay A, Turhan H, Yasar AS, et al. Elevated level of plasma homocysteine in patients with slow coronary flow. Int J Cardiol 2005;102:419-23.
14. Barutcu I, Sezgin AT, Sezgin N, et al. Elevated plasma homocysteine level in slow coronary flow. Int J Cardiol 2005 May;101:143-5.

- 15.Selcuk MT, Selcuk H, Temizhan A, et al. Asymmetric dimethylarginine plasma concentrations and Larginine/asymmetric dimethylarginine ratio in patients with slow coronary flow. Coron Artery Dis 2007;18:545-51.
- 16.Selcuk H, Selcuk MT, Temizhan A, et al. Decreased plasma concentrations of adiponectin in patients with slow coronary flow. Heart Vessels 2009;24:1-7.
- 17.Yildiz A, Gur M, Yilmaz R, et al. Association of paraoxonase activity and coronary blood flow. Atherosclerosis 2008;197:257-63.
- 18.Cin VG, Pekdemir H, Camsar A, et al. Diffuse intimal thickening of coronary arteries in slow coronary flow. Jpn Heart J 2003;44:907-19.
- 19.Li JJ, Qin XW, Li ZC, et al. Increased plasma C-reactive protein and interleukin-6 concentrations in patients with slow coronary flow. Clin Chim Acta 2007;385:43-7.
- 20.Kalay N, Aytekin M, Kaya MG, et al. The relationship between inflammation and slow coronary flow: increased red cell distribution

- width and serum uric acid levels. Turk Kardiyol Dern Ars 2011;39:463-8.
- 21.Kantarci M, Gündoğdu F, Doganay S, et al. Arterial bending angle and wall morphology correlate with slow coronary flow: determination with multidetector CT coronary angiography. Eur J Radiol 2011;77:111-7.
- 22.Karakaya O, Koçer A, Esen AM, et al. Impaired cerebral circulation in patients with slow coronary flow. Tohoku J Exp Med. 2011;225:13-6.
- 23.Fragasso G. Nebivolol in patients with coronary slow flow: the right drug for the right case? Anadolu Kardiyol. Derg 2009;9:296-7.
- 24.Beltrame JF, Turner SP, Leslie SL, et al. The angiographic and clinical benefits of mibefradil in the coronary slow flow phenomenon. J Am Coll Cardiol 2004;44:57-62.
- 25.Braunwald Heart disease, 9th ed,p136 24.

26. Ishida S, Nakagawa M, Fujino T, Yonemochi H, Saikawa T, Ito M. Circadian variation of QT interval dispersion: Correlation with heart rate variability. *J Electrocardiol*; 1997;30:205-210.
27. Turkmen M .et al. Effect of slow coronary flow on P-wave duration and dispersion. *Angiology*. 2007; 58(4):408-12.
28. Tuncer M. The effects of nebivolol on P wave duration and dispersion in patients with coronary slow flow. *Anadolu Kardiyol Derg*. 2009; 9(4):290-5.
29. Sen T. Coronary Slow Flow Phenomenon Leads to ST Elevation Myocardial Infarction. *Korean Circ J*. 2013 Mar;43(3):196-8.
30. Cakmak HA, Aslan S, Gul M, et al. Assessment of the relationship between a narrow fragmented QRS complex and coronary slow flow. *Cardiol J*. 2015 Jan 15.

English Abstract

Background: In this study the electrocardiographic parameters including QT interval, corrected QT interval, QT Dispersion, and corrected QT Dispersion were compared between patients with Coronary Slow Flow Phenomenon and those with normal angiography.

Methods and materials: In this comparative cross-sectional study, 100 patients attending to Buali Hospital in Qazvin were enrolled including 50 with Coronary Slow Flow Phenomenon and 50 with normal angiography and the electrocardiographic parameters including QT interval, corrected QT interval, QT Dispersion, and corrected QT Dispersion were determined and compared between groups.

Results: All confounding factors were matched across the groups ($P > 0.05$). The mean QT interval was not differed between two groups ($P > 0.05$); but the corrected QT interval ($P=0.005$), QT dispersion ($P=0.0001$), and the corrected QT dispersion ($P=0.0001$) were significantly longer in those with slow flow.

Conclusion: Totally, it may be concluded that patients with Coronary Slow Flow Phenomenon have longer QT Interval and QT dispersion in comparison with normal angiography subjects.

Key words: Coronary Slow Flow Phenomenon, Angiography, Electrocardiography

























